



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

Offenlegungsschrift

DE 198 24 175 A 1

⑯ Aktenzeichen: 198 24 175.5
⑯ Anmeldetag: 29. 5. 98
⑯ Offenlegungstag: 2. 12. 99

⑯ Int. Cl. 6:
C 07 D 277/42
C 07 D 417/04
C 07 D 413/04
C 07 D 401/04
C 07 D 233/50
C 07 D 263/48
C 07 D 249/14
A 61 K 31/425

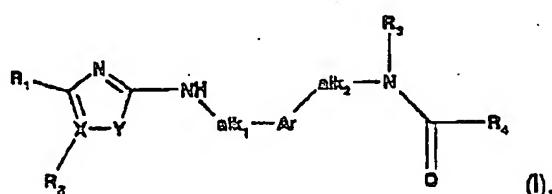
DE 198 24 175 A 1

⑯ Anmelder:
Novartis AG, Basel, CH
⑯ Vertreter:
Spott Weinmiller & Partner, 80336 München

⑯ Erfinder:
Erfinder wird später genannt werden
⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:
DE 195 44 687 A1
WO 97 20 821 A1
MÜLLER, Manfred, et.al.: Synthesis and Neuropeptide Y Y₁ Receptor Antagonistic Activity of N,N-Disubstituted ω -Guanidino- and ω -Aminoalkanoic Acid Amides. In: Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 330, 1997, S.333-342; Chemical Abstracts: Vol.129, 1998, Ref. 616n;
Vol.111, 1989, Ref. 17598j;
Vol.128, 1998, Ref. 44251y;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑯ Amino-azol-Verbindungen
⑯ Die Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel (I)



R₃ und R₄ gemeinsam für C₃-C₄-Alkylen stehen; wobei ein (hetero-)aromatischer Rest Phenyl, Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Thienyl, Furyl unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus...

worin alk₁ und alk₂ unabhängig voneinander für eine Bindung stehen oder C₁-C₄-Alkylen bedeuten; X für das Atom C steht und Y für die Atome S, O oder NH steht; oder

X für das Atom N steht und Y für das Atom N steht; Ar Phenylen bedeutet;

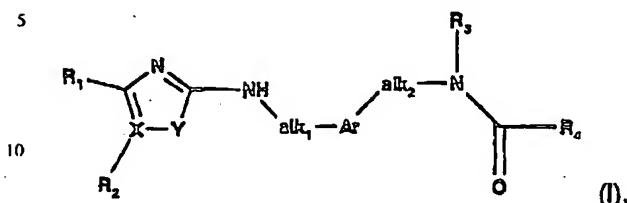
R₁ Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₇-alkyl, C₁-C₇-Alkoxy, C₁-C₇-Aloxy-C₁-C₇-alkoxy, CF₃, Halogen, Nitro oder Cyano, oder R₁ Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Furyl oder Thienyl bedeutet; R₂ falls X für C steht, die Bedeutungen von R₁ hat, oder, falls X für N steht, Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₇-alkyl bedeutet;

R₃ und R₄ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₇-alkyl, Halogeno-C₁-C₇-alkyl, Aminocarbonyl-C₁-C₇-Alkyl, wobei die Aminogruppe unsubstituiert oder durch C₁-C₇-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₇-alkyl unabhängig voneinander mono- oder di-substituiert ist, oder Phenyl oder Phenyl-C₁-C₇-alkyl bedeutet; wobei R₃ und R₄ nicht jeweils Wasserstoff bedeuten; oder

DE 198 24 175 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel (I)



worin alk₁ und alk₂ unabhängig voneinander für eine Bindung stehen oder C₁-C₄-Alkylen bedeuten;

15 X für das Atom C steht und Y für die Atome S, O oder NH steht; oder
X für das Atom N steht und Y für das Atom N steht;
Ar Phenyl bedeutet;

R₁ Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₇-alkyl, C₁-C₇-Alkoxy, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkoxy, CF₃, Halogen, Nitro oder Cyano, oder R₁ Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Furyl oder Thienyl bedeutet;

20 R₂, falls X für C steht, die Bedeutungen von R₁ hat; oder, falls X für N steht, Wasserstoff,
C₁-C₇-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₇-alkyl bedeutet;

R₃ und R₄ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₇-alkyl, Halogeno-C₁-C₇-alkyl, Aminocarbonyl-C₁-C₇-alkyl, wobei die Aminogruppe unsubstituiert oder durch C₁-C₇-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₇-alkyl unabhängig voneinander mono- oder di-substituiert ist, oder Phenyl oder Phenyl-C₁-C₇-alkyl bedeutet; wobei R₃ und R₄ nicht jeweils Wasserstoff bedeuten; oder

25 R₃ und R₄ gemeinsam für C₃-C₄-Alkylen stehen;
wobei ein (hetero-)aromatischer Rest Phenyl, Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Thienyl, Furyl unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl, Hydroxy, C₁-C₇-Alkoxy, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkoxy, CF₃, Halogen, Nitro und Cyano substituiert ist;

30 oder ein Salz, insbesondere pharmazeutisch verwendbares Salz, davon; Verfahren zur Herstellung, pharmazeutische Präparate sowie die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) und ihrer Salze.

Die Verbindungen der Formel (I) können als, insbesondere pharmazeutisch verwendbare, Salze vorliegen. Mit der basischen Aminogruppe jeweils können Säureadditionssalze gebildet werden. Als Säurekomponente kommen beispielsweise starke anorganische Säuren, wie Mineralsäuren, z. B. Halogenwasserstoffsäuren, z. B. Chlorwasserstoffsäure, oder starke organische Carbonsäuren, z. B. Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder organische Sulfonsäuren, z. B. Metathioninsäure oder p-Toluolsulfinsäure in Betracht. Umfasst sind ferner für die therapeutische Verwendung nicht geeignete Salze, die beispielsweise für die Isolierung bzw. Reinigung von freien Verbindungen der Formel (I) oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen eingesetzt werden können. Zur therapeutischen Anwendung gelangen nur die pharmazeutisch verwendbaren, nicht-toxischen Salze, die deshalb bevorzugt sind.

Falls erfindungsgemäße Verbindungen mindestens zwei optisch aktive Kohlenstoffatome aufweisen, können sie dementsprechend in Form von Stereoisomeren, Stereoisomerengemischen sowie in Form der (im wesentlichen) reinen Diastereomeren vorliegen. Entsprechende Verbindungen mit einem optisch aktiven C-Atom liegen als Racemate, in erster Linie als (im wesentlich reine) Enantiomere, vor. Entsprechende Stereoisomere sind ebenfalls von der vorliegenden Erfindung umfasst.

Die vor- und nachstehend verwendeten Allgemeinbegriffe haben, sofern nicht abweichend definiert, die nachfolgend angegebenen Bedeutungen.

C₁-C₄-Alkylen ist insbesondere Methylen, Ethylen, n-Propylen, n-Butylen, 1,2- oder 2,3-Propylen oder 1,2-, 1,3- oder 2,3-Butylen.

50 Phenylen bedeutet 1,2-, 1,3- oder 1,4-Phenylen.

C₁-C₇-Alkyl ist z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl, tert-Butyl oder ein entsprechender Pentyl-, Hexyl- oder Heptylrest. Bevorzugt ist C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Methyl.

C₁-C₇-Alkoxy ist z. B. Methoxy, Ethoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy, Isobutyloxy, sec-Butyloxy, tert-Butyloxy oder ein entsprechender Pentyloxy-, Hexyloxy-, oder Heptyloxyrest. Bevorzugt ist C₁-C₄-Alkoxy. Besonders bevorzugt ist Methoxy, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl ist insbesondere C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl 2-n-Propyloxyethyl oder Ethoxymethyl.

C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkoxy ist insbesondere C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy, wie Methoxyethoxy, 2-Ethoxyethoxy, 2-n-Propyloxyethoxy oder Ethoxymethoxy.

Pyridyl ist 2-, 3- oder 4-Pyridyl.

60 Pyrrolyl ist 2- oder 3-Pyrrolyl, Furyl 2- oder 3-Furyl, Thienyl 2- oder 3-Thienyl.

Halogen ist insbesondere Halogen mit einer Atomnummer bis und mit 35, d. h. Fluor, Chlor oder Brom, und umfasst ferner od. Bevorzugt ist Fluor oder Chlor.

C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₇-alkyl ist insbesondere C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₇-alkyl, beispielsweise Cyclopropylmethyl oder -ethyl, Cyclobutylmethyl oder -ethyl, Cyclopentylmethyl oder -ethyl, oder Cyclohexylmethyl oder -ethyl. Besonders bevorzugt ist Cyclopropylmethyl.

Halogeno-C₁-C₇-alkyl ist insbesondere Halogeno-C₁-C₇-alkyl beispielsweise Chlormethyl, Trifluormethyl, 2-Trifluorethyl, 2-Chlorethyl oder 2,2,2-Trifluorethyl.

Phenyl-C₁-C₇-alkyl ist insbesondere Phenyl-C₁-C₇-alkyl, wie Benzyl oder 1- oder 2-Phenethyl.

DE 198 24 175 A 1

(Hetero-)Aromatische Reste, sofern nicht abweichend definiert, sind unsubstituiert oder ein- oder mehrfach, wie zwei- oder dreifach, substituierten durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, CF₃, Cyano und Nitro.

Adipositas ist ein weit verbreitetes Phänomen, das für eine ganze Reihe von Krankheitssymptomen verantwortlich ist bzw. die Gesundheit insgesamt negativ beeinflußt. Außerdem geht die Adipositas mit erheblichen sozioökonomischen Kosten einher und stellt für das Gesundheitssystem eine starke finanzielle Belastung dar. Zur Lösung dieses Problems muß ein Ansatz gefunden werden, mit dem die Adipositas und damit einhergehende Erkrankungen bzw. Störungen systematisch behandelt werden können. Es stellt sich heraus, daß durch Modulation des Neuropeptid-Y(NPY)-Rezeptor-Subtyps Y5 das Fettverhalten reguliert werden kann.

In umfangreichen pharmakologischen Studien konnte gezeigt werden, daß die Verbindungen (1) und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze als Antagonisten des Neuropeptid-Y5-Rezeptorsubtyps gezeigt sind.

Die Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze besitzen erwiesenermaßen eine ausgeprägte und selektive Affinität für den Rezeptorsubtyp Y5 (nachgewiesen in Y5-Bindungsstudien) und weisen in vitro und in vivo antagonisierende Eigenschaften auf. Diese Eigenschaften äußern sich in vitro durch Ihre Fähigkeit, den NPY-induzierten Calciumanstieg in stabil transfektierten Zellen, die den Y5-Rezeptor exprimieren, zu hemmen. In vivo zeigt sich die antagonistische Wirkung in der Fähigkeit, bei wachen Ratten die durch intraventrikuläre Applikation von NPY oder 24stündigen Nahrungsentzug induzierte Nahrungsaufnahme zu hemmen.

Bindungsexperimente

Die selektive Affinität der Verbindungen (entsprechend der vorliegenden Erfindung) für den Y5-Rezeptor wurde in einem Y5-Bindungsassay an LM(tk-)hY5-7-Zellen, die den humanen NPY5-Rezeptor dauerhaft exprimieren, und an HEK-293-Zellen nachgewiesen, die den NPY5-Rezeptor von Ratten dauerhaft exprimieren.

Für die Herstellung der Membranen und für den Bindungsassay wurden folgende Puffer verwendet:

- a) Puffer 1 (Homogenisierungspuffer pH 7,7 bei 4°C) enthält Tris-HCl [FLUKA, Buchs, Schweiz] (20 mM) und Ethyldiamintetraessigsäure (EDTA) [FLUKA Buchs, Schweiz] (5 mM); b) Puffer 2 (Suspensionspuffer, pH 7,4 bei Raumtemperatur) enthält N-2-Hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethan-sulfonsäure (HEPES) [Boehringer Mannheim, Deutschland] (20 mM), NaCl (10 mM), CaCl₂ (1,26 mM), MgSO₄ (0,81 mM) und K₂HPO₄ (0,22 mM); c) Puffer 3 (Bindungspuffer, pH 7,4 bei Raumtemperatur) enthält HEPES (20 mM), NaCl (10 mM), CaCl₂ (1,26 mM), MgSO₄ (0,81 mM) und K₂HPO₄ (0,22 mM) und 1 mg/ml bovines Serumalbumin [FLUKA].

Die Zellen werden in phosphatgepuffter Kochsalzlösung gewaschen und mit einem Gummiwischer gesammelt. Die Homogenisierung der Zellen erfolgt mit einem Polytron-Homogenisator (3 Impulse von 8 Sekunden) in eisgekühlter hypotoner Pufferlösung (Puffer 1, pH 7,7 bei 4°C). Das Homogenat wird 20 Minuten bei 32 000 g und 4°C zentrifugiert. Der Bodensatz wird im selben Puffer resuspendiert und erneut zentrifugiert. Der dabei entstehende Bodensatz wird in Puffer 2 suspendiert. Die Eiweißkonzentration wird mit der Coomassie-Blau-Methode bestimmt [Pierce Socochem, Lausanne, CH]. Als Standard wird bovines Serumalbumin verwendet. Die Rohmembransuspension wird in Aliquote unterteilt, in Flüssigstickstoff eingefroren und bei -80°C aufbewahrt. Vor der Verwendung werden 0,1% (1 mg/ml) bovines Serumalbumin hinzugefügt. ¹²⁵I-[Pro³⁴]hPYY (60 pM Endkonzentration, Anawa, Wangen, Schweiz), in Puffer 3 gelöst, wird als Radioligand verwendet.

Alle zu prüfenden Verbindungen werden in 10.2 M Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und mit Puffer 3 auf 10⁻³ M verdünnt. Weitere Verdünnungen erfolgen mit Puffer 3 plus 10% DMSO. Die Inkubationen werden in Millipore Multiscreen FB-Filterplatten durchgeführt [Millipore Bedford, USA]. Die in jeder Probenvertiefung vorhandenen Filter werden mit 2% Polyethylenimin 30 Minuten vorbehandelt und vor der Anwendung einmal mit 300 microl Puffer 3 gespült. Folgende Substanzen werden in jede Probenvertiefung pipettiert: 60 microl Puffer 3, 20 microl ¹²⁵I-[Pro³⁴]hPYY (600 pM), 20 microl zu prüfende Verbindung (oder Bindungspuffer plus 10% DMSO für die Kontrollen), 100 microl Rohmembransuspension (ungefähr 10 microl Eiweiß). Die Inkubation erfolgt bei Raumtemperatur während zwei Stunden. Als unspezifische Bindung wird die Bindung definiert, die in Gegenwart von 1 microM [Pro³⁴]hPYY [BACHEM, Bubendorf, Schweiz] noch vorliegt. Die Inkubation wird durch Schnellfiltration und viermaliges Waschen mit 300 microl phosphatgepuffter Kochsalzlösung beendet. Die Filter werden aus den Plattenvertiefungen entfernt, in Kunststoffröhrchen eingesetzt und in einem Gammazähl器 (Gammamaster, WALLAC, Finnland) auf ihre Radioaktivität untersucht.

Die IC₅₀-Werte der Verbindungen (entsprechend der vorliegenden Erfindung) am humanen Y5-Rezeptor liegen vorwiegend zwischen ca. 0,1 nM und ca. 10 microM.

Messung des Calciumanstiegs

Für die Bestimmung der antagonistischen Eigenschaften der Verbindungen (entsprechend der eingereichten Erfindung) in vitro wurden stabil transfektierte LM(tk-)hY5-7-Zellen verwendet, bei denen ein NPY-induzierter Calciumanstieg wie folgt gemessen wurde. Die Zellen werden in einem EDTA (0,5 mM) und phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS) enthaltenden Medium gesammelt. Dann werden die Zellen in phosphatgepuffter Kochsalzlösung gewaschen und 90 Minuten bei Raumtemperatur und pH 7,4 mit 10 microM FLUO-AM (Fluor-3-acetoxy-Methylester ergänzt durch Pluronäure, wie vom Hersteller, Molecular Probes Inc., Eugene, Oregon, USA, vorgeschlagen) in einem Zellkulturfürpfer folgender Zusammensetzung inkubiert (NaCl 120 mM, MgCl₂ 1 mM, KCl 514 mM, Na₂HPO₄ 0,33 mM, Glukose 11 mM, Taurin 5 mM, Pyruvat 2 mM, Glutamin 1,5 mM, HEPES 10 mM, Insulin 10 E/l, BSA 0,1%). Nach der Zentrifugation werden die Zellen in dem Zellkulturfürpfer in einer Konzentration von 34 Millionen Zellen/ml resuspendiert, und es werden 200 μM Sulfinpyrazon zugegeben.

Der Calciumanstieg wird bei Raumtemperatur in einer Milliliterplatte mit einem Cytofluor 2350 (Millipore) bei Wel-

lenlängen von 485 nm (Eregung) und 530 nm (Emission) gemessen. 180 microl der Zellsuspension werden in Gegenwart verschiedener Mengen der Verbindungen, die in 2 microl DMSO (jeweils dreifach) (oder in 2 microl DMSO für die Kontrollen) gelöst sind, während 5 Min. inkubiert. Anschließend wird NPY in einer Endkonzentration von 100 nM zugegeben. Die Konzentrationen der Verbindungen, die zu einer 50%igen Hemmung des maximalen Calciumanstiegs führen, werden berechnet.

In diesem Zellsystem induziert NPY in einer "bam"EC50 von 50 nM einen Calciumanstieg. Die Daten wurden mit einer Microsoft Excel-Software ausgewertet. Die Konzentrationen, die zu einer 50%igen Hemmung der Initialwerte der Kontrollen führten, sind als IC50-Werte angegeben. Die IC50-Werte wurden für die Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze bestimmt.

10 Die Fähigkeit der Verbindungen und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, den durch NPY induzierten Anstieg des intrazellulären Calciums zu hemmen, belegt ihre antagonistischen Eigenschaften. Die IC50-Werte liegen vorwiegend zwischen ca. 0,1 nM und ca. 10 microM.

Bestimmung der NPY-induzierten Nahrungsaufnahme bei wachen Ratten

15 Darüber hinaus wird dieser Antagonismus zum Y5-Rezeptortyp auch in vivo bei wachen Ratten beobachtet, bei denen die NPY-induzierte Nahrungsaufnahme gehemmt werden kann. Für diese Untersuchungen wurde die Nahrungsaufnahme bei gesättigten Ratten nach zerebroventrikulärer Applikation (i.c.v.) von Neuropeptid Y [BACHEM, Feinchemikalien, Bubendorf, Schweiz] mit und ohne zusätzliche Verabreichung der Verbindungen (entsprechend der vorliegenden Erfindung) bestimmt. Alle Untersuchungen wurden mit männlichen Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht zwischen 180 und 220 g durchgeführt. Die Tiere wurden einzeln in Makrolon-Käfigen bei einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 11 : 13 Stunden (dunkel ab 18.00) unter kontrollierten Temperaturen (21–23°C) gehalten. Wasser und Nahrung (NAFAG Lab-Futterpellets) [NAFAG Gossau, Schweiz] standen ad libitum zur Verfügung. Unter Veterinär-Narkose (50 mg/kg, Intraperitoneal) [VETERINARIA AB, Zürich, Schweiz] wurde allen Ratten eine Führungskanüle aus Edelstahl mit Zielrichtung rechte Hirnkammer implantiert. Die stereotaktischen Koordinaten lauteten: -0,8 mm anterior und +1,3 mm lateral des Bregmas, wobei die Höheneinstellung -2,0 mm unter der Interaural-Linie betrug. Die Führungskanüle wurde auf die Dura plaziert. Die Injektionskanülen ragten -3,8 mm in ventraler Richtung (zur Schädeloberfläche) aus den Führungskanülen heraus. Den Tieren wurde postoperativ eine Erholungsphase von mindestens fünf Tagen zugeschlagen, bevor sie für die Untersuchungen verwendet werden.

30 Der Sitz der Kanüle wurde postoperativ zwei Tage vor den eigentlichen Untersuchungen überprüft; indem bei allen Ratten das Frühverhalten nach einer zerebroventrikulären (i.c.v.) Injektion von 300 pmol NPY untersucht wurde. Für die Bestimmungen der NPY-induzierten Nahrungsaufnahme wurden nur Ratten verwendet, die innerhalb von 2 Stunden nach der NPY-Injektion mindestens 2 g Futter fraßen. Die Injektionen erfolgten morgens, zwei Stunden nach Beginn der Hellphase. Die Peptide wurden in 5–10 µl synthetischer zerebrospinaler Flüssigkeit (ACSF) verabreicht [FLUKA, Buchs, Schweiz]. ACSF enthält NaCl 124 mM, KCl 3,75 mM, CaCl₂ 2,5 mM, MgSO₄ 2,0 mM, KH₄PO₄ 0,22 mM, NaHCO₃ 26 mM und Glukose 10 mM. NPY (300 pmol) wurde 10 bis 60 Minuten nach der Verabreichung der Verbindungen oder des jeweiligen Vehikels DMSO/Wasser (10% V/V), Cremophor/Wasser (20% V/V) [SIGMA, Buchs, Schweiz] oder Tween 80/Wasser (10% V/V) [FLUKA, Buchs, Schweiz] zerebroventrikulär verabreicht.

40 Die Nahrungsaufnahme wurde dadurch bestimmt, daß zum Zeitpunkt der NPY-Injektion eine vorher abgewogene Menge Futterpellets in die Käfige gelegt wurde. Zu jedem der in den Abbildungen angegebenen Zeitpunkte wurden die Pellets aus den Käfigen entfernt und durch neue, vorher abgewogene Pellets ersetzt.

Alle Ergebnisse sind als Mittelwerte ± SEM angegeben. Die statistische Auswertung erfolgte durch Varianzanalyse. Post-hoc-Vergleiche erfolgten mit dem Student-Newman-Keuls-Test. Statistische Signifikanz wurde bei einem p < 0,05 angenommen.

45 Die Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung führten bei Ratten nach oraler, intraperitonealer, subkutaner, intravenöser und transdermaler Verabreichung zu einer Hemmung der NPY-induzierten Nahrungsaufnahme, und zwar vorwiegend zwischen ca. 0,01 und ca. 100 mg/kg.

Bestimmung der Nahrungsaufnahme bei Ratten nach 24ständigem Nahrungsentzug

50 Aufgrund der Beobachtung, daß Nahrungsentzug einen Anstieg des NPY-Spiegels im Hypothalamus induziert, wird angenommen, daß NPY für die durch Hunger induzierte Nahrungsaufnahme verantwortlich ist. Deshalb wurden die Verbindungen (entsprechend der eingereichten Erfindung) auch bei Ratten nach 24ständigem Nahrungsentzug geprüft. Diese Untersuchungen wurden mit männlichen Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht zwischen 180 und 250 g durchgeführt. Die Tiere wurden für die Dauer der Studie in Einzelkäfigen gehalten und erhielten mit Ausnahme des 24ständigen Futterentzugs Futter und Leitungswasser ad libitum. Die Tiere wurden bei 22 ± 2°C und kontrollierter Luftfeuchtigkeit und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12 : 12 Stunden gehalten (Licht von 6.00 bis 18.00). Nach dem Einsitzen der Ratten in Einzelkäfige konnten sich die Tiere zwei Wochen lang an ihre neue Umgebung und an die pulverförmige Nahrung bzw. die Futterpellets [NAFAG, Gossau, Schweiz] gewöhnen (Akklimatisationsphase). Nach Abschluß dieser Phase erhielten die Tiere 24 Stunden lang kein Futter (Beginn 8.00 morgens). Am Ende der Hungerphase wurden den Tieren entweder die Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung oder ein gleichwertiges Volumen des jeweiligen Vehikels DMSO/Wasser (10%, V/V), Cremophor/Wasser (20%, V/V) oder Tween 80/Wasser (10%, V/V) intraperitoneal, intravenös oder oral verabreicht. Zehn bis 60 Minuten später erhielten die Tiere wieder Futter. Während der folgenden 24 Stunden wurde die Nahrungsaufnahme zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen. Die Hemmung der Nahrungsaufnahme durch die Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung wurde prozentual zur Nahrungsaufnahme der mit Vehikel behandelten Kontrolltiere angegeben.

Die Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung führten in diesem Modell mit Ratten, denen die Nahrung entzogen worden war, nach oraler, intraperitonealer, subkutaner oder intravenöser Verabreichung zu einer Hemmung der

DE 198 24 175 A 1

Nahrungsaufnahme; die ED50 lag zwischen 0,01 und ca. 100 mg/kg.

Bestimmung der Nahrungsaufnahme bei adipösen Zuckerratten

Die antiadipöse Wirksamkeit der Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung konnte auch bei adipösen Zuckerratten nachgewiesen werden, einem bekannten Tiermodell für Adipositas. Die Studien wurden mit männlichen adipösen Zuckerratten (fa/fa) [HARLAN CPB, Austerlitz, NL] mit einem Gewicht zwischen 480 und 500 g durchgeführt. Die Tiere wurden für die Dauer der Studie einzeln in Stoffwechselkäfigen gehalten und erhielten Futter in Pulverform und Leitungswasser ad libitum. Die Tiere wurden in einem Raum bei einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12 : 12 Stunden (Licht von 8.00 bis 20.00) und einer Temperatur von 24°C sowie kontrollierter Luftfeuchtigkeit gehalten. Nach dem Einsetzen in die Stoffwechselkäfige konnten sich die Ratten sechs Tage lang an ihre neue Umgebung und an die Pulvernahrung gewöhnen (Akklimatisationsphase). Nach Abschluß dieser Phase wurde der Futterverbrauch während der Hell- und Dunkelphasen bestimmt. Nach einer dreitägigen Kontrollphase wurden die Tiere mit den Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung oder den DMSO/Wasser (10% V/V), Cremophor/Wasser (20% V/V) [SIGMA, Fuchs, Schweiz] oder Tween 80/Wasser (10% V/V) [FLUKA, Buchs, Schweiz] behandelt.

Die Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung führten bei den adipösen Zuckerratten nach oraler, intraperitonealer, subkutaner oder intravenöser Verabreichung zu einer Hemmung der Nahrungsaufnahme, und zwar vorwiegend zwischen ca. 0,01 und ca. 100 mg/kg.

Bestimmung der Nahrungsaufnahme bei adipösen Mäusen

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Die antiadipöse Wirksamkeit der Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung konnte auch bei genetisch adipösen Mäusen nachgewiesen werden. Die Untersuchungen wurden mit männlichen und/oder weiblichen Mäusen mit ob/ob-Mutation durchgeführt (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) (C57BL/6J-ob), die zwischen 30 und 80 Gramm wogen. Die Mäuse wurden einzeln in Makrolon- oder Stoffwechselkäfigen gehalten und erhielten Futter in Pulverform und Leitungswasser ad libitum. Die Mäuse wurden bei 24°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12 : 12 Stunden (Licht von 8.00 bis 20.00) gehalten. Nach dem Einsetzen der Mäuse in die Käfige konnten sich die Tiere sechs Tage lang an ihre neue Umgebung gewöhnen (Akklimatisationsphase). Nach einer dreitägigen Kontrollphase, in der die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht überwacht wurden, wurden die Mäuse mit den Verbindungen entsprechend der eingereichten Erfindung oder den DMSO/Wasser (10% V/V), Cremophor/Wasser (20% V/V) [SIGMA, Buchs, Schweiz] oder Tween 80/Wasser (10% V/V) [FLUKA, Buchs, Schweiz] behandelt.

Die Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung führten bei den adipösen ob/ob-Mäusen nach oraler, intraperitonealer, subkutaner oder intravenöser Verabreichung zu einer Hemmung der Nahrungsaufnahme und zwar vorwiegend in einem Bereich zwischen ca. 0,01 und ca. 100 mg/kg.

Die oben dargestellten tierexperimentellen Untersuchungen zeigen eindeutig, daß der Y5-Rezeptorsubtyp der primäre Mediator der NPY-induzierten Nahrungsaufnahme ist und daß entsprechende Antagonisten zur Behandlung der Adipositas und verwandter Erkrankungen verwendet werden können [Nature, Vol. 382, 168–171 (1996)].

Die Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung können die entweder durch zerebroventrikuläre Applikation von NPY oder durch Nahrungsentzug induzierte Nahrungsaufnahme sowie die spontane Nahrungsaufnahme bei adipösen Zuckerratten und ob/ob-Mäusen hemmen. Demnach wirken die Verbindungen (entsprechend der eingereichten Erfindung) der Bindung des Neuropeptids Y (NPY) an den Y5-Rezeptorsubtyp entgegen (NPY-Antagonismus) und könnten insbesondere für die Behandlung und Prävention von Störungen oder Erkrankungen verwendet werden, die mit dem Y5-Rezeptorsubtyp assoziiert sind, d. h. bei denen der NPY-Y5-Rezeptorsubtyp beteiligt ist. Vorzugsweise könnten sie zur Behandlung von Erkrankungen eingesetzt werden, die durch Essstörungen bedingt sind wie Adipositas, Bulimia nervosa, Diabetes, Dyslipidämie und Hypertonie. Darüber hinaus könnten sie zur Behandlung von Gedächtnisschwund, epileptischen Krampfanfällen, Migräne, Schlafstörungen und Schmerzen und zusätzlich zur Behandlung von sexuellen Störungen, Depression, Angstzuständen, zerebralen Blutungen, Schock, dekompensierter Herzinsuffizienz, nasaler Kongestion und Diarrhöe eingesetzt werden.

Die Erfindung betrifft eine Behandlungsmethode von Erkrankungen und Störungen in Verbindung mit dem NPY-Y5-Rezeptorsubtyp, die insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von Störungen und Erkrankungen eingesetzt werden könnte, bei denen der NPY-Y5-Rezeptorsubtyp beteiligt ist, und zwar vorzugsweise zur Behandlung von Erkrankungen, die durch Essstörungen bedingt sind wie Adipositas, Bulimia nervosa, Diabetes, Dyslipidämie und Hypertonie. Darüber hinaus könnten sie zur Behandlung von Gedächtnisschwund, epileptischen Krampfanfällen, Migräne, Schlafstörungen und Schmerzen und zusätzlich zur Behandlung von sexuellen Störungen, Depression, Angstzuständen, zerebralen Blutungen, Schock, dekompensierter Herzinsuffizienz, nasaler Kongestion und Diarrhöe verwendet werden. Die Methode besteht darin, daß Warmblüter einschließlich Menschen, die eine derartige Behandlung benötigen, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung mit der Formel (I) der des pharmazeutisch verwendbaren Salzes dieser Verbindung erhalten.

Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung mit der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes dieser Verbindung, wie weiter oben bereits beschrieben wurde und im folgenden noch für die Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Behandlung entsprechender Erkrankungen oder Störungen beschrieben wird.

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel, das eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz dieser Verbindung enthält, wie dies weiter oben bereits beschrieben wurde und im folgenden noch für die Behandlung entsprechender Erkrankungen oder Störungen beschrieben wird.

Die Erfindung betrifft insbesondere eine Verbindung der Formel (I), worin worin alk₁ und alk₂ unabhängig voneinander für eine Bindung stehen oder C₁-C₄-Alkylen bedeuten;
X für das Atom C steht und Y für die Atome S, O oder NH steht; oder
X für das Atom N steht und Y für das Atom N steht;

Ar Phenylen bedeutet;
 R₁ C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃, Halogen, Nitro oder Cyano, oder R₁ Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Furyl oder Thienyl bedeutet;

R₂, falls X für C steht, die Bedeutungen von R₁ hat oder, falls X für N steht, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet;

R₃ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, Halogeno-C₁-C₄-alkyl, Aminocarbonyl-C₁-C₄-Alkyl, wobei die Aminogruppe unsubstituiert oder durch C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₄-alkyl unabhängig voneinander mono- oder disubstituiert ist, Phenyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet;

R₄ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet; wobei R₃ und R₄ nicht jeweils Wasserstoff bedeuten; oder

10 R₃ und R₄ gemeinsam für C₃-C₄-Alkylen stehen;
 wobei ein (hetero-)aromatischer Rest Phenylen, Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Thienyl, Furyl unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy, CF₃, Halogen, Nitro und Cyano substituiert ist;

15 oder ein Salz, insbesondere pharmazeutisch verwendbares Salz, davon.
 Die Erfindung betrifft insbesondere eine Verbindung der Formel (I), worin R₁ und R₂ unabhängig voneinander für eine Bindung stehen oder C₁-C₄-Alkylen bedeuten;
 X für das Atom C steht und Y für die Atome S, O oder NH steht; oder
 X für das Atom N steht und Y für das Atom N steht;

20 Ar Phenylen bedeutet;
 R₁ Phenyl oder Pyridyl bedeutet;
 R₂, falls X für C steht, die Bedeutungen von R₁ hat oder, falls X für N steht, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet;

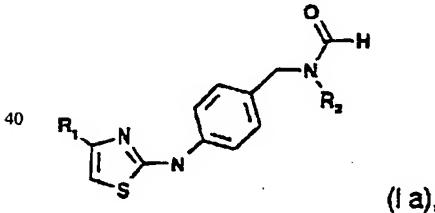
25 R₃ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Halogeno-C₁-C₄-alkyl, Aminocarbonyl-C₁-C₄-Alkyl, wobei die Aminogruppe unsubstituiert oder durch C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₄-alkyl unabhängig voneinander mono- oder di-substituiert ist, Phenyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet;

R₄ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet; oder
 wobei ein (hetero-)aromatischer Rest Phenylen, Phenyl oder Pyridyl unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, CF₃, Cyano und Nitro substituiert ist;

30 oder ein Salz, insbesondere pharmazeutisch verwendbares Salz, davon.
 Die Erfindung betrifft insbesondere eine Verbindung der Formel (I), worin X für C steht; Y für S steht; oder ein Salz, insbesondere pharmazeutisch verwendbares Salz, davon.

Die Erfindung betrifft insbesondere eine Verbindung der Formel (Ia)

35



45 worin

R₁ Phenyl bedeutet, welches unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist durch einen Substituenten ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl und Halogen;
 R₃ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Halogeno-C₁-C₄-alkyl oder C₁-C₄-Alkyl, welches durch C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl substituiert ist, bedeutet; oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.

50 Die Erfindung betrifft insbesondere eine Verbindung der Formel (Ia), worin

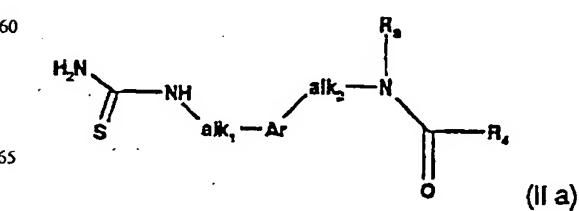
R₁ Phenyl, weiches unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist durch C₁-C₄-Alkyl oder Halogen;
 R₃ C₁-C₄-Alkyl bedeutet; oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.

Die Erfindung betrifft insbesondere eine Verbindung der Formel (Ia), worin

R₁ Phenyl oder Fluorophenyl, wie 3-Fluorophenyl, bedeutet; und R₃ C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, Ethyl oder Isopropyl, bedeutet; oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.

55 Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin X für C steht,
 R₂ Wasserstoff bedeutet und Y für S steht, z. B. dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (IIa)

60



DE 198 24 175 A 1

mit einer Verbindung der Formel $R_1\text{-CH}(R_1)\text{CO-Hal}$ (IIb), worin Hal Halogen bedeutet, umsetzt.

Die vor- und nachstehend beschriebenen Umsetzungen werden in an sich bekannter Weise durchgeführt, z. B. in Ab- oder üblicherweise in Anwesenheit eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels oder eines Gemisches derselben, wobei man je nach Bedarf unter Kühlen, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmung, z. B. in einem Temperaturbereich von etwa -80°C bis zur Siedetemperatur des Reaktionsmediums, vorzugsweise von etwa -10° bis etwa +200°C, und, falls erforderlich, in einem geschlossenen Gefäß, unter Druck, in einer Inertgasatmosphäre und/oder unter wasserfreien Bedingungen arbeitet.

Halogen bedeutet vorzugsweise Brom, ferner Iod.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart einer organischen Base durchgeführt. Als derartige Base kommt z. B. ein Tri-C₁-C₇-alkylamin, wie Tritylamin, ebenso ein Tri-C₁-C₇-alkylamin mit voluminösen Resten, z. B. Ethyldiisopropylamin, oder eine heterocyclische Base, z. B. Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin oder N-Methylmorpholin, in Frage.

Das Ausgangsmaterial der Formel (IIa), worin X für C steht und Y für S steht, kann beispielsweise hergestellt werden, indem man von einer Verbindung der Formel O₂N-alk₁-Ar-alk₂-Hal (IIIc) ausgeht, worin Hal Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom, bedeutet, und diese mit einem Amin der Formel R₃-NH₂ (IId) umsetzt. Eine so erhältliche Verbindung der Formel O₂N-alk₁-Ar-Alk₂-NH-R₃ (IIIe) wird im nächsten Reaktionsschritt mit einem dem Strukturelement zugrundeliegenden -CO-R₄ Säurehalogenid oder Säureanhydrid zu einer Verbindung der Formel O₂N-alk₁-Ar-alk₂-N(R₃)CO-R₄ (IIIf) umgesetzt. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin R₄ Wasserstoff ist, verwendet man beispielsweise als Formylierungsmittel Formylacetanhydrid. Im folgenden Reaktionsschritt wird die Nitrogruppe mit Hilfe eines geeigneten Reduktionsmittels, z. B. durch Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Palladium/Kohle, zur Aminogruppe reduziert. Schliesslich wird diese Aminogruppe mit einem Isothiocyanat, wie Benzoylisothiocyanat, behandelt, woraus eine entsprechende Verbindung der Formel (IIa) resultiert.

Das Ausgangsmaterial der Formel (IIb) ist bekannt oder kann in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Beispielsweise ist eine Verbindung der Formel (IIb) zugänglich, indem man eine Verbindung der Formel R₁-CO-CH₂-R₂ (IIg) halogeniert, z. B. mit Brom bromiert.

Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin ist X für C steht, R₂ Wasserstoff bedeutet und Y für N steht, z. B. dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung der Formel (IIa) ausgeht, diese S-alkyliert, z. B. mit Methyliodid in das Methylthio-Derivat überführt, und anschliessend mit einer Verbindung der Formel R₁-CO-C(=O)(R₂)-NII₂ (IIh) oder einem Salz davon in Gegenwart einer der vorstehend genannten Basen, z. B. Hünig-Base, zum entsprechenden Imidazol-Derivat der Formel (I) umsetzt.

Das Ausgangsmaterial der Formel (IIh) ist bekannt oder kann in an sich bekannter Weise hergestellt werden.

Die Erfindung wird insbesondere durch die Beispiele illustriert und betrifft auch die in den Beispielen genannten neuen Verbindungen sowie deren Verwendung und ihre Verfahren zur Herstellung.

Salze von Verbindungen der Formel (I) können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So erhält man beispielsweise Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel (I) durch Behandeln mit einer Säure oder einem geeigneten Ionenaustauscherreagenz. Säureadditionssalze können in üblicher Weise in die freien Verbindungen überführt werden, z. B. durch Behandeln mit einem geeigneten basischen Mittel.

Erhaltene Säureadditionssalze können in an sich bekannter Weise in andere Salze überführt werden, z. B. durch Behandeln mit einem geeigneten Metallsalz, wie einem Natrium-, Barium- oder Silbersalz, einer anderen Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, in welchem ein sich bildendes anorganisches Salz unlöslich ist und damit aus dem Reaktionsgleichgewicht ausscheidet.

Die Verbindungen der Formel (I), einschliesslich ihrer Salze, können auch in Form von Hydraten erhalten werden oder das zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschliessen (Solvate).

Infolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind vorstehend und nachfolgend unter den freien Verbindungen und ihren Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen.

Erhaltene Diastereomerengemische und Racematgemische können auf Grund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Diastereomeren bzw. Enantiomere aufgetrennt werden, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

Die neuen Verbindungen der Formel (I) können z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche eine therapeutisch wirksame Menge der Aktivsubstanz, gegebenenfalls zusammen mit anorganischen oder organischen, festen oder flüssigen, pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen enthalten, die sich zur enteralen, z. B. oralen, oder parenteralen Verabreichung eignen. Die vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wirksame Stoffe enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z. B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt und enthalten von etwa 0,1% bis 100%, insbesondere von etwa 1% bis etwa 50%, Lyophilisate bis etwa 100% des Aktivstoffes.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), vorzugsweise zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten. Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die täglich zu verabreichenden Dosen liegen bei oraler Applikation zwischen etwa 0,25 und etwa 10 mg/kg und für Warmblüter mit einem Körpergewicht von etwa 70 kg vorzugsweise zwischen etwa 20 mg und etwa 500 mg.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Illustration der Erfindung; Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

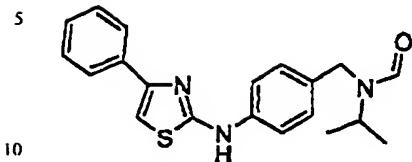
55

60

65

Beispiel 1

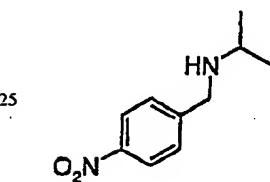
N-Isopropyl-N-[4-(4-phenyl-thiazol-2-ylamino)-benzyl]-formamid



0.38 g N-isopropyl-N-(4-thiocarbamoylamino-benzyl)-formamid in 0.21 ml Triethylamin und 5 ml Ethanol werden zum Sieden erhitzt und mit 0.3 g Phenacylbromid versetzt. Man hält das Gemisch während 20 Minuten unter Rückfluss, kühl ab, nimmt in Methylenechlorid auf und wäscht mit Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt, in Acetonitril aufgenommen und mit 1.1 Äquivalent Salzsäure in Ethanol versetzt. Man erhält N-isopropyl-N-[4-(4-phenyl-thiazol-2-ylamino)-benzyl]-formamid als weisse Kristalle. Schmelzpunkt 173°C.

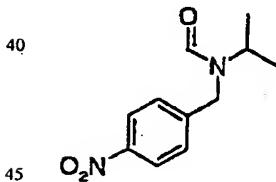
Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

20 (a) Isopropyl-(4-nitro-benzyl)-amin Hydrochlorid (GAS Reg.No. 11 1961-43-4, Beilstein III, Vol. 12, Seite 2365)



30 7 ml Isopropylamin in 50 ml Toluol werden bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 5 g p-Nitrobenzylbromid in 20 ml Methylenchlorid versetzt. Man röhrt bei Raumtemperatur während 4 Stunden. Das Reaktionsgemisch wird darauf in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen und getrocknet über Natriumsulfat. Der ölige Rückstand wird in Isopropanol gelöst und 5–6 normaler Salzsäurelösung in Isopropanol versetzt. Man erhält N-isopropyl-(4-nitro-benzyl)-amin Hydrochlorid als weisse Kristalle. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.55 ppm (2H, s, brct), 8.3 (2H, d), 7.9 (2H, d), 4.3 (2H, benzyl), 3.3 (1H, m), 1.3 (6H, d).

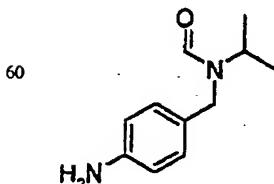
35 (b) N-Isopropyl-N-(4-nitro-benzyl)-formamid



50 250 mg Isopropyl-(4-nitro-benzyl)-amin-Hydrochlorid, 10 m Methylenchlorid und 0.754 ml Diisopropylethylamin werden vorgelegt. Man versetzt tropfenweise über eine Dauer von 1 Stunde mit einer Lösung von 191 mg Formylacetanhydrid (gemischtes Anhydrid aus Essigsäure und Ameisensäure, Beilstein E II, Vol. 2, p. 170, H. Vol. 2, p. 165, E IV. Vol. 2, p. 386, E III, Vol. 2, p. 370. GAS Reg.No. 2258-42-6) in 10 ml Methylenchlorid. Das Gemisch wird während 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser extrahiert, getrocknet (Natriumsulfat) und eingeengt. Man löst den Rückstand in Essigester und versetzt mit etwas Ether (Trübung). Nach Stehenlassen bei Raumtemperatur über Nacht fällt N-Isopropyl-N-(4-nitro-benzyl)-formamid als bräunliches Kristallisiert aus. Trocknen im Hochvakuum bei 60°C liefern das Produkt mit einem Schmelzpunkt von 136°C. im $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6) werden Rotamere beobachtet.

55

(c) N-(4-Amino-benzyl)-N-isopropyl-formamid

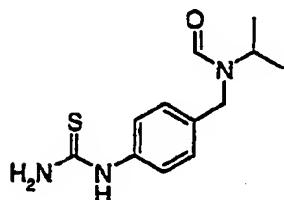


65 1.37 g N-Isopropyl-N-(4-nitro-benzyl)-formamid in 30 ml Tetrahydrofuran werden in Gegenwart von 0.15 g Palladiumkohle (10%) bei Raumtemperatur unter Normaldruck bis zur Sättigung hydriert. Durch Filtration wird vom Katalysator befreit und die erhaltene Lösung eingeengt. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6) jeweils 2 Rotamere: 8.28 and 8.15 ppm (1H, 2s), 6.9

DE 198 24 175 A 1

(2H, 2d), 6.5 (2H, 2d), 5.0 (2H, breit), 4.23 und 4.2 (2H, 2s), 4.1 und 3.7 (1 H, 2m), 1.1 und 1.0 (6H, 2d). Das so erhaltene Rohprodukt N-(4-Amino-benzyl)-N-isopropyl-formamid wird 50 in der nächsten Stufe eingesetzt.

(d) N-Isopropyl-N-(4-thiocarbamoylaminobenzyl)-formamid



5

10

15

20

25

30

35

40

45

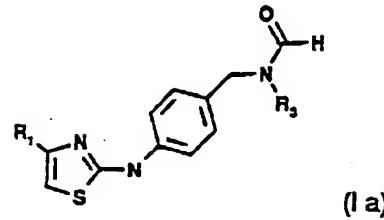
50

55

60

65

5



10

	Beispiel	R₁	R₃	m.p. [°C]
15	2 *)	Phenyl		90
20	3	Phenyl	Methyl	136
25	4 *)	Phenyl	Methyl	144
30	5 *)	meta-Fluoro-phenyl	Ethyl	100
35	6 *)	meta-Fluoro-phenyl	Isobutyl	110
40	7 *)	Phenyl	Ethyl	156
45	8 *)	Phenyl	Isobutyl	135
50	9 *)	Phenyl	Butyl	100
55	10 *)	Phenyl	Isopropyl	173
60	11 *)	Phenyl	2-Methoxy-ethyl	110
65	12 *)	meta-Fluoro-phenyl	Isopropyl	115
70	13 *)	meta-Methyl-phenyl	Isopropyl	148
75	14 *)	meta-Fluoro-phenyl	-CH ₂ CF ₃	150
80	15 *)	meta-Fluoro-phenyl	-CH ₂ CH ₂ F	178
85	16 *)	meta-Fluoro-phenyl	2-Methoxy-ethyl	148
90	17 *)	meta-Chloro-phenyl	2-Methoxy-ethyl	168

50 *) = Liegt als Hydrochlorid vor.

Formulierungsbeispiel

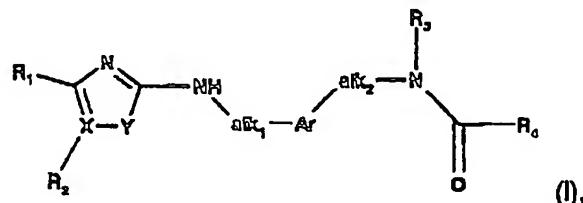
55 Gelatinesteckkapseln, enthaltend 100 mg Wirkstoff, z. B. N-isopropyl-N-[4-(4-phenyl-thiazol-2-ylamino)-benzyl]-formamid oder ein Salz, z. B. das Hydrochlorid, davon, können z. B. folgendermassen hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Kapseln)

60	Wirkstoff	100,0 g
	Lactose	250,0 g
	mikrokristalline Zellulose	30,0 g
	Natriumlaurylsulfat	2,0 g
65	Magnesiumstearat	8,0 g

Das Natriumlaurylsulfat wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,2 mm zu dem lyophilisierten Wirkstoff hinzugesiebt. Beide Komponenten werden innig vermischt. Dann wird zunächst die Lactose durch ein Sieb mit einer Ma-

schenweite von 0,6 mm und dann die mikrokristalline Zellulose durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,9 mm hinzugesiebt. Daraufhin wird erneut 10 Minuten innig gemischt. Zuletzt wird das Magnesiumstearat durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,8 mm hinzugesiebt. Nach 3minütigem weiteren Mischen werden je 390 mg der erhaltenen Formulierung in Gelatinesteckkapseln der Grösse 0 abgefüllt.

5
Patentansprüche10
1. Verbindung der Formel (I)

worin alk₁ und alk₂ unabhängig voneinander für eine Bindung stehen oder C₁-C₄-Alkylen bedeuten; 20
X für das Atom C steht und Y für die Atome S, O oder NH steht; oder

X für das Atom N steht und Y für das Atom N steht;

Ar Phenylen bedeutet;

R₁ Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₇-alkyl, C₁-C₇-Alkoxy, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkoxy, CF₃, Halogen, Nitro oder Cyano, oder R₁ Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Furyl oder Thienyl bedeutet;

R₂, falls X für C steht, die Bedeutungen von R₁ hat, oder, falls X für N steht, Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₇-alkyl bedeutet;

R₃ und R₄ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₇-alkyl, Halogeno-C₁-C₇-alkyl, Aminocarbonyl-C₁-C₇-Alkyl, wobei die Aminogruppe unsubstituiert oder durch C₁-C₇-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₇-alkyl unabhängig voneinander mono- oder di-substituiert ist, oder Phenyl oder Phenyl-C₁-C₇-alkyl bedeutet;

wobei R₃ und R₄ nicht jeweils Wasserstoff bedeuten; oder

R₃ und R₄ gemeinsam für C₁-C₄-Alkylen stehen;

wobei ein (hetero-)aromatischer Rest Phenylen, Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Thienyl, Furyl unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl, Hydroxy, C₁-C₇-Alkoxy, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkoxy, CF₃, Halogen, Nitro und Cyano substituiert ist; 35
oder ein Salz davon.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1 der Formel (I), worin

worin alk₁ und alk₂ unabhängig voneinander für eine Bindung stehen oder C₁-C₄-Alkylen bedeuten; 40
X für das Atom C steht und Y für die Atome S, O oder NH steht; oder

X für das Atom N steht und Y für das Atom N steht;

Ar Phenylen bedeutet;

R₁ C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃, Halogen, Nitro oder Cyano, oder R₁ Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Furyl oder Thienyl bedeutet;

R₂, falls X für C steht, die Bedeutungen von R₁ hat oder, falls X für N steht, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet;

R₃ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, Halogeno-C₁-C₄-alkyl, Aminocarbonyl-C₁-C₄-Alkyl, wobei die Aminogruppe unsubstituiert oder durch C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₄-alkyl unabhängig voneinander mono- oder disubstituiert ist, Phenyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet;

R₄ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet; wobei R₃ und R₄ nicht jeweils Wasserstoff bedeuten; oder

R₃ und R₄ gemeinsam für C₁-C₄-Alkylen stehen;

wobei ein (hetero-)aromatischer Rest Phenylen, Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Thienyl, Furyl unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy, CF₃, Halogen, Nitro und Cyano substituiert ist; 55
oder ein Salz davon.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 der Formel (I), worin

alk₁ und alk₂ unabhängig voneinander für eine Bindung stehen oder C₁-C₄-Alkylen bedeuten;

X für das Atom C steht und Y für die Atome S, O oder NH steht; oder

X für das Atom N steht und Y für das Atom N steht;

Ar Phenylen bedeutet;

R₁ Phenyl oder Pyridyl bedeutet;

R₂, falls X für C steht, die Bedeutungen von R₁ hat oder, falls X für N steht, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet;

R₃ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Halogeno-C₁-C₄-alkyl, Aminocarbonyl-C₁-C₄-Alkyl, 65
wobei die Aminogruppe unsubstituiert oder durch C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₄-alkyl unabhängig voneinander mono- oder di-substituiert ist, Phenyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet;

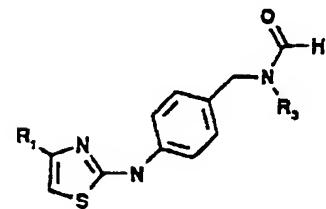
5 R₃ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet; oder wobei ein (hetero-)aromatischer Rest Phenyl, Phenyl oder Pyridyl unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, CF₃, Cyano und Nitro substituiert ist;

oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.

4. Verbindung gemäß Anspruch 1 der Formel (I), worin X für C steht; Y für S steht; oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.

5. Verbindung gemäß Anspruch 1 der Formel (Ia)

10



(Ia),

15

worin

20 R₁ Phenyl bedeutet, welches unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert ist durch einen Substituenten ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl und Halogen;

R₃ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Halogeno-C₁-C₄-alkyl oder C₁-C₄-Alkyl, welches durch C₁-C₄-Alkylamino-carbonyl substituiert ist, bedeutet; oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.

6. Verbindung gemäß Anspruch 5 der Formel (Ia), worin

25 R₁ Phenyl, welches unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist durch C₁-C₄-Alkyl oder Halogen;

R₃ C₁-C₄-Alkyl bedeutet; oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.

7. Verbindung gemäß Anspruch 5 der Formel (Ia), worin

R₁ Phenyl oder Fluorphenyl, wie 3-Fluorphenyl, bedeutet; und R₃ C₁-C₃-Alkyl, wie Methyl, Ethyl oder Isopropyl, bedeutet; oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.

30 8. N-Isopropyl-N-[4-(4-phenyl-thiazol-2-ylamino)-benzyl]-formamid gemäß Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.

9. Verwendung einer Verbindung mit der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes dieser Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Adipositas und verwandter Erkrankungen.

35 10. Pharmazeutisches Präparat enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 und einem pharmazeutisch verwendbaren Hilfs- oder Zusatzstoff.

40

45

50

55

60

65